

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001年7月26日 (26.07.2001)

PCT

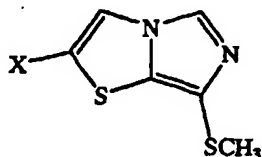
(10) 国際公開番号  
WO 01/53305 A1

- (51) 国際特許分類: C07F 9/568, C07D 513/04, 519/00, A61K 31/429, A61P 31/04
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/00439
- (22) 国際出願日: 2001年1月24日 (24.01.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2000-15105 2000年1月24日 (24.01.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 明治製菓株式会社 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.) [JP/JP]; 〒104-8002 東京都中央区京橋二丁目4番16号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐々木鋭郎
- (74) 代理人: 吉武賢次, 外 (YOSHITAKE, Kenji et al.); 〒100-0005 東京都千代田区丸の内三丁目2番3号 富士ビル323号 協和特許法律事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,

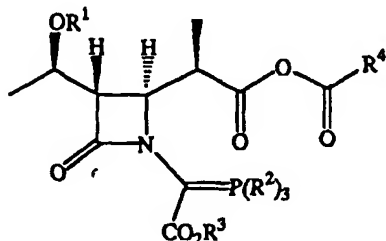
[続葉有]

(54) Title: PROCESSES FOR THE PREPARATION OF CARBAPENEM DERIVATIVES

(54) 発明の名称: カルバペネム誘導体の製造法

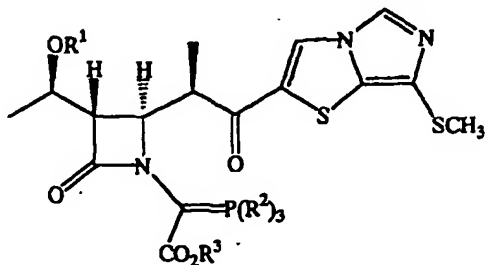


(I)



(II)

(57) Abstract: The invention provides processes for preparing carbapenem derivatives having substituted imidazo[5,1-b]thiazolyl groups at the 2-position of carbapenem ring efficiently in safety at a low cost, and intermediates to be used in the processes. Specifically, a process for the preparation of compounds of the general formula (III), which comprises reacting a reaction mixture obtained by treating a compound of the general formula (I) with a Grignard reagent with a compound of the general formula (II) wherein X is halogeno; R<sup>1</sup> is H or a hydroxyl-protecting group; R<sup>2</sup> is optionally substituted alkyl or optionally substituted aryl; R<sup>3</sup> is a carboxyl-protecting group or a group hydrolyzable *in vivo*; and R<sup>4</sup> is optionally substituted alkyl or optionally substituted phenyl.



(III)

WO 01/53305 A1

[続葉有]



AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

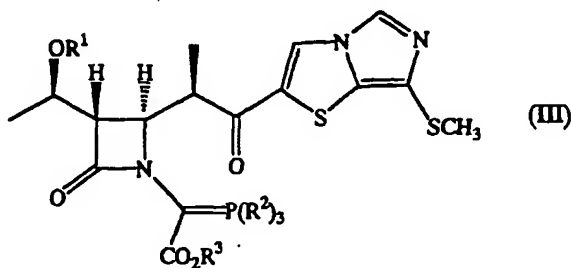
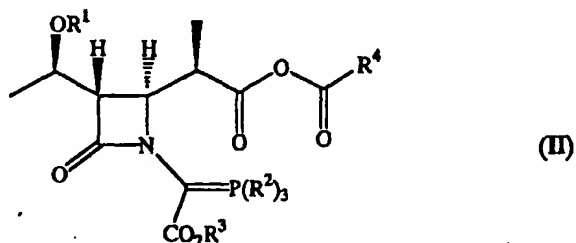
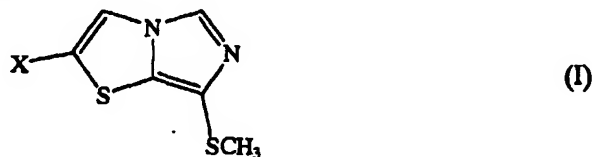
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(57) 要約:

本発明は、カルバペネム環上の2位に置換イミダゾ[5, 1-b]チアゾール基を有するカルバペネム誘導体を、効率的に、安全に、かつ安価に製造する方法およびその製造法に用いる中間体の提供をその目的としている。本発明による製造法は、式(I I I)の化合物の製造法であって、式(I)の化合物をグリニア試薬で処理した反応混合物と、式(I I)の化合物とを反応させる工程を含んでなる、製造法である。



[Xはハロゲン原子を表し、R<sup>1</sup>はHまたは水酸基の保護基を表し、R<sup>2</sup>は置換可能なアルキルまたは置換可能なアリール基を表し、R<sup>3</sup>はカルボキシル基の保護基または生体内で加水分解され得る基を表し、R<sup>4</sup>は置換可能なアルキルまたは置換可能なフェニル基を表す。]

## 明 細 書

## カルバペネム誘導体の製造法

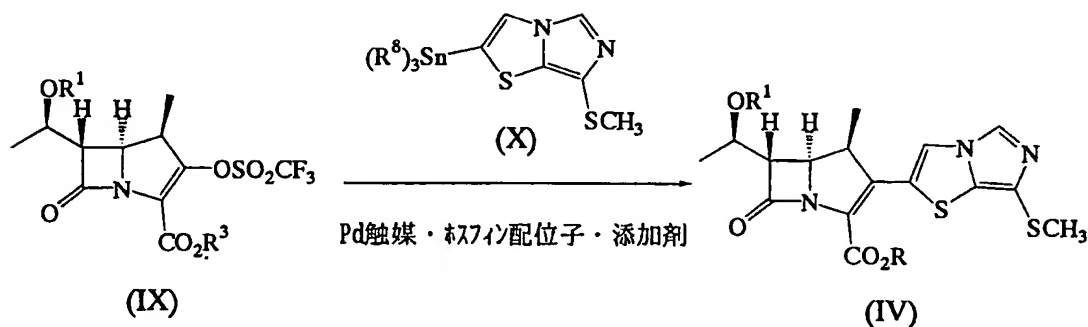
## 発明の背景

発明の分野

本発明は、優れた抗菌力と広範囲スペクトルを有する、2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)カルバペネム誘導体の新規製造法およびその中間体に関する。

関連技術

WO 00/06581号において、カルバペネム環上の2位に置換イミダゾ[5, 1-b]チアゾール基を有するカルバペネム誘導体が、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌、MRSA (メチシリン耐性ブドウ球菌)、耐性緑膿菌、PRSP (ペニシリン耐性肺炎球菌)、腸球菌およびインフルエンザ菌に対しても強い抗菌力を有し、かつDHP-1 (腎デヒドロペプチダーゼ-1) に対して高い安定性を有するとの知見が報告されている。これら誘導体の製法として、下記に示す方法が開示されている。



[上記式中、R<sup>1</sup>は、水素原子または水酸基の保護基を表し、R<sup>2</sup>は、カルボキシル基の保護基、または生体内で加水分解され得る基を表し、R<sup>3</sup>は、低級アルキル基を表し、R<sup>4</sup>は、生体内で加水分解され得る基を表すかまた、-CO<sub>2</sub>Rとしてカルボキシル基またはカルボン酸アニオンの塩を表す。]

すなわち、式 (IX) の化合物に、パラジウム触媒、ホスフィン配位子、添加剤の存在下、式 (X) の化合物と反応させた後、脱保護を行い、必要に応じて生

体内で加水分解され得るエステル残基の導入等を経て式 (I V) の化合物を得ることができる。

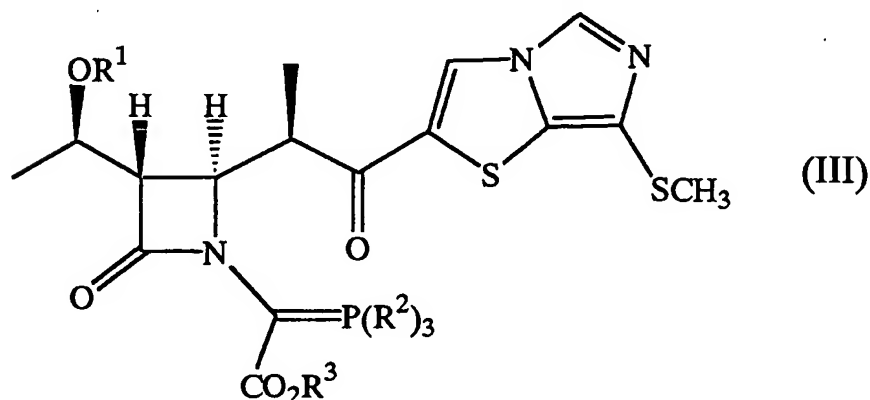
上記製法において、式 (X) の化合物、および該化合物を調製する際に用いる塩化トリアルキルすず等の試薬は有機すず化合物に属するものであって、高い毒性を有している。また、式 (I X) の化合物と式 (X) の化合物との反応の際用いるパラジウム触媒、ホスフィン配位子は高価であった。

### 発明の概要

本発明は、カルバペネム環上の 2 位に置換イミダゾ [5, 1-b] チアゾール基を有するカルバペネム誘導体を、安全性および経済性の点において有利に製造する方法およびその製造法に用いる中間体の提供をその目的としている。

本発明者らは、カルバペネム誘導体の製造中間体であるある種の置換イミダゾ [5, 1-b] チアゾールをグリニア試薬で処理し、得られた混合物を他の製造中間体と反応させることにより、カルバペネム誘導体を効率よく、安全に、かつ安価に製造できることを見いだした。本発明はこの知見に基づくものである。

本発明による製造法は、式 (I I I) の化合物：



[上記式中、

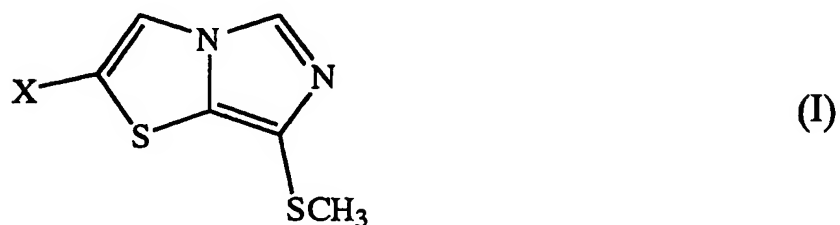
R¹は、水素原子または水酸基の保護基を表し、

R²は、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子または低級アルキル基（このアルキル基は1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい）により置換されていてもよいアリール基を表し、

R'は、カルボキシル基の保護基、または生体内で加水分解され得る基を表す。]

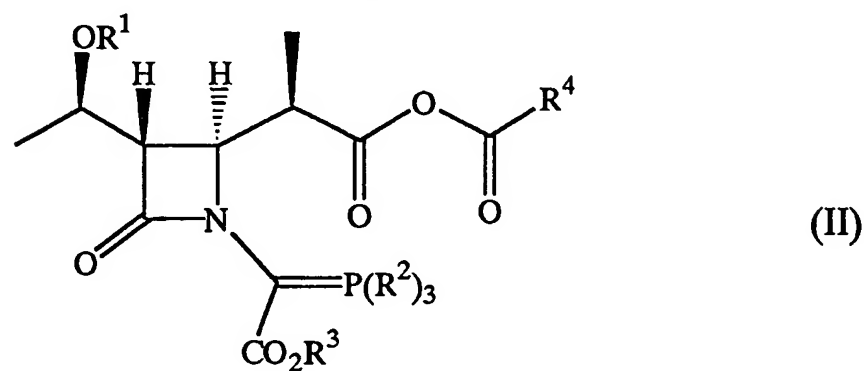
の製造法であって、

式 (I) の化合物：



[上記式中、Xは、ハロゲン原子を表す。]

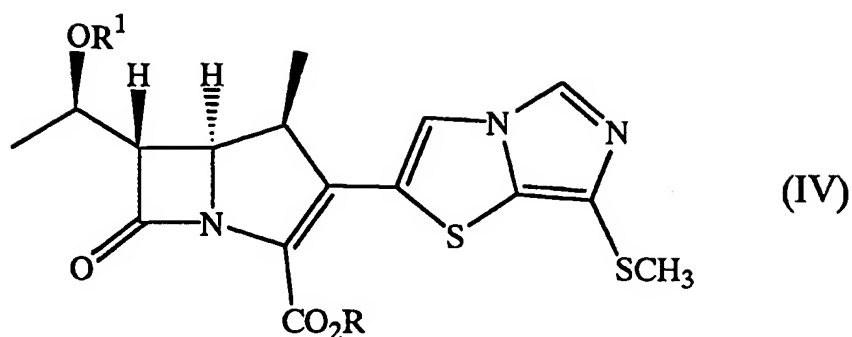
をグリニア試薬で処理した反応混合物と、式 (I I) の化合物：



[上記式中、R'は、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルコキシ基、および-NR'R' (R'およびR'は、同一または異なっていてもよく、低級アルキル基を表すか、あるいはR'およびR'が一緒になって-(CH2)n-基 (nは2～6の整数)を表す。)からなる群から選択される同一または異なっていてもよい1以上の基で置換されていてもよいフェニル基を表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は式 (III) で定義した内容と同義である。]

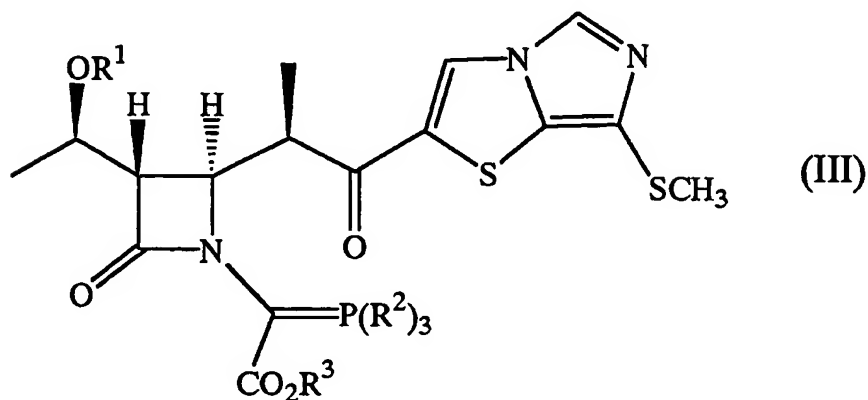
とを反応させる工程を含んでなる、製造法である。

本発明による製造法はまた、式 (I V) の化合物：



[上記式中、R'は、水素原子または水酸基の保護基を表し、Rは、水素原子または生体内で加水分解され得る基を表すか、あるいは製薬学的に許容される塩を形成するカチオンを表す。] の製造法であって、

式 (III) の化合物



[上記式中、

R'は、水素原子または水酸基の保護基を表し、

R'は、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子または低級アルキル基（このアルキル基は1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい）により置換されていてもよいアリール基を表し、

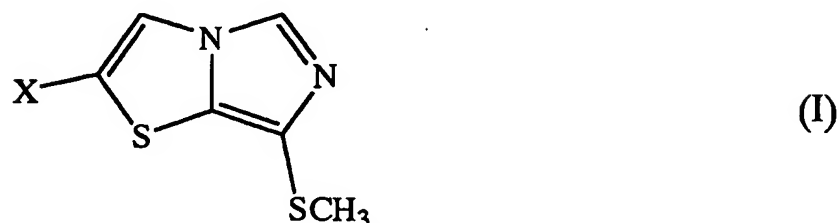
R'は、カルボキシ基の保護基、または生体内で加水分解され得る基を表す。]

を環化反応に付してカルバペネム環を形成させる工程と

必要であれば、保護基を除去する工程および／または生体内で加水分解され得るエステル残基を導入する工程および／または基-CO₂Rにおいて製薬学的に許容される塩を形成させる工程と

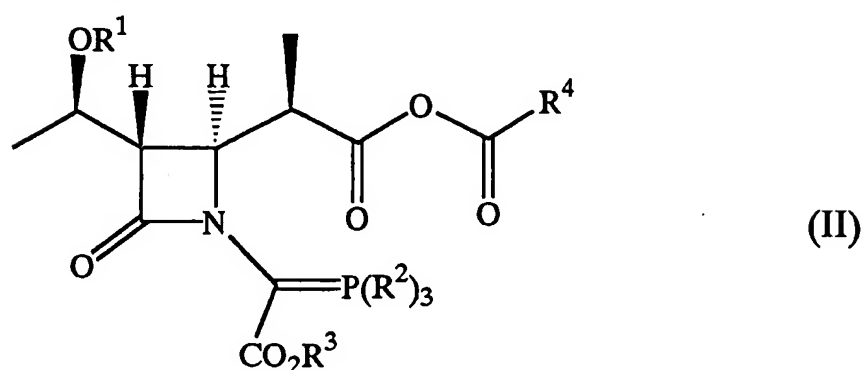
を含んでなる製造法である。

本発明による中間体は、式 (I) の化合物である。



[上記式中、Xは、ハロゲン原子を表す。]

本発明による中間体は、式 (II) の化合物である。



[上記式中、

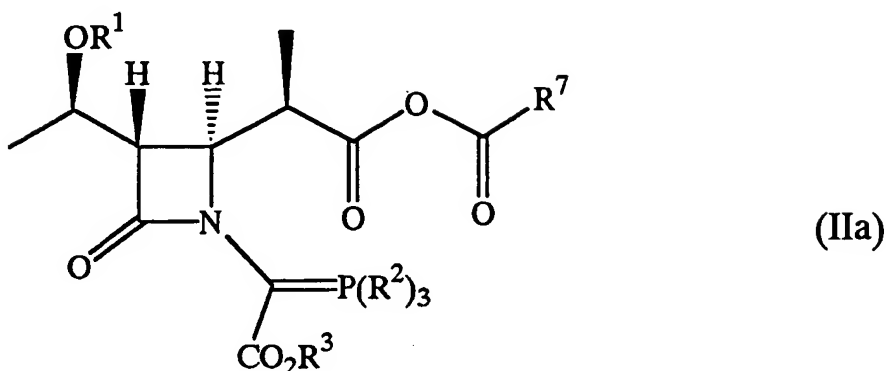
R<sup>1</sup>は、水素原子または水酸基の保護基を表し、

R<sup>2</sup>は、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子または低級アルキル基（このアルキルは1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい）により置換されていてもよいアリール基を表し、

R<sup>3</sup>は、カルボキシル基の保護基、または生体内で加水分解され得る基を表し、

R<sup>4</sup>は、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルコキシ基、および-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>（R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、同一または異なっていてもよく、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基を表すか、あるいはR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>が一緒になって-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-基（nは2～6の整数）を表す。）からなる群から選択される同一または異なっていてもよい1以上の基で置換されていてもよいフェニル基を表す。]

本発明による中間体は、式 (IIa) の化合物である。



[上記式中、

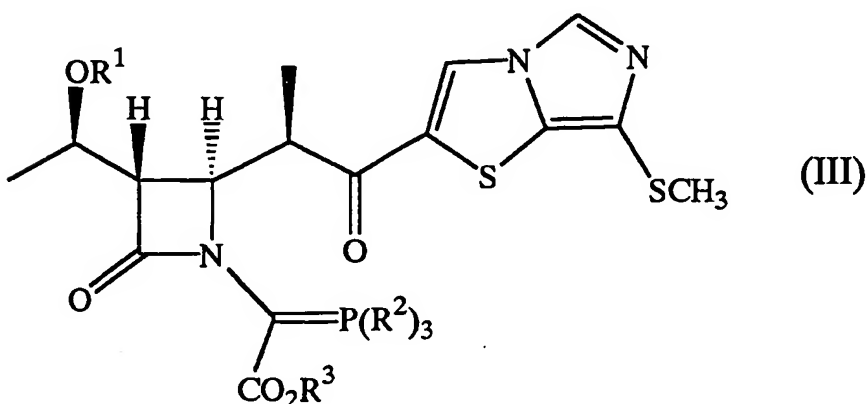
R¹は、水素原子または水酸基の保護基を表し、

R²は、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子または低級アルキル基（このアルキルは1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい）により置換されていてもよいフェニル基を表し、

R³は、カルボキシル基の保護基、または生体内で加水分解され得る基を表し、

R⁷は、低級アルコキシ基または基-NR⁵R⁶（R⁵およびR⁶は、同一または異なっていてもよく、低級アルキル基を表すか、あるいはR⁵およびR⁶が一緒になって-(CH₂)ₙ-基（nは2～6の整数）を表す。）で置換されていてもよいフェニル基を表す。]

本発明による中間体は、式 (III) の化合物である。



[上記式中、

R¹は、水素原子または水酸基の保護基を表し、



R'は、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子または低級アルキル基（このアルキルは1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい）により置換されていてもよいアリール基を表し、

R'は、カルボキシ基の保護基、または生体内で加水分解され得る基を表す。]

式(I)、式(II)、式(IIa)、および式(III)の化合物はカルバペネム系抗生物質の製造中間体として有用である。

### 発明の具体的説明

本明細書において、基または基の一部（例えば低級アルコキシ基のアルキル部分）を構成するアルキル基は、特に言及しない場合には、直鎖、分岐、環状、あるいはこれらの組合せのC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。低級アルキル基は、好ましくは、C<sub>1-4</sub>アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基が挙げられる。

基または基の一部としての低級アルキル基の一または二以上の水素原子は塩素原子等のハロゲン原子により置換されていてもよい。置換された低級アルキル基は、好ましくは、2-クロロ-1,1-ジメチルエチル基である。

アルケニル基に含まれる二重結合の数は特に限定されない。アルケニル基は、特に言及しない場合には、直鎖状、分枝鎖状、環状、またはそれらの組み合わせのいずれであってもよく、好ましくは直鎖状、分枝鎖状である。アルケニル部分に含まれる二重結合はZ配置またはE配置のいずれでもよい。

ハロゲン原子は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子（好ましくは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）を意味する。

本明細書において、基または基の一部を構成するアリール基は、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニル、2-アンスリルナフチルなどの6～14員芳香環（例えば、単環式、二環式、または三環式芳香環、好ましくはフェニル）を意味する。

R'が表す水酸基の保護基としては、t-ブチルジメチルシリル基、トリメチル

シリル基、トリエチルシリル基等のシリル基、4-ニトロベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基等の置換ベンジルオキシカルボニル基などが挙げられる。

R<sup>2</sup>が表す低級アルキル基は、好ましくは、n-ブチル基である。

R<sup>2</sup>が表すアリール基は、好ましくは、フェニル基である。

R<sup>2</sup>が表すアリール基の一または二以上の水素原子は置換されていてもよく、置換されたアリール基の具体例としては、o-メチルフェニル、m-メチルフェニル、p-メチルフェニル、4-フルオロフェニルが挙げられる。

R<sup>1</sup>が表すカルボキシ基の保護基としては、4-ニトロベンジル基、4-メトキシベンジル基、ジフェニルメチル基等のアラキル基、アリル基等のアルケニル基、t-ブチルジメチルシリル基等のシリル基が挙げられる。

R<sup>1</sup>またはRが表す生体内で加水分解され得る基としては、生体内のエステラーゼ等の酵素により分解される基をいい、好ましくは、エステル残基である。このようなエステル残基の例としては、C<sub>1-10</sub>アルキル基、アリールカルボニルオキシ低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ低級アルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、低級アルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、低級シクロアルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、低級シクロアルキル低級アルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、ジシクロヘキシルメチルカルボニルオキシ低級アルキル基、アダマンタンカルボニルオキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、低級シクロアルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、低級シクロアルキルオキシカルボニルオキシ（低級シクロアルキル）メチル基、低級シクロアルキル低級アルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、アダマンチルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、芳香環上に置換基を有してもよい2-インダニルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、アリールオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、芳香環上に置換基を有してもよい5-インダニルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、2-オキソ-5-低級アルキル-1,3-ジオキサレン-4-イルメチル基、芳香環上に置換基を有してもよい3-フタリジル基、芳香環上に置換基を有してもよい2-(3-フタリジリデン)エチ

ル基等の常用のものが挙げられ、好ましくは、ベンゾイルオキシメチル、1－（ベンゾイルオキシ）エチル、1－（2－メチルベンゾイルオキシ）エチル、4－*t*－ブチルベンゾイルオキシメチル、2，4，6－トリメチルベンゾイルオキシメチル、4－（N，N－ジ－*n*－プロピルアミノスルホニル）ベンゾイルオキシメチル、1－〔4－（N，N－ジ－*n*－プロピルアミノスルホニル）ベンゾイルオキシ〕エチル、2－ナフチルカルボニルオキシメチル、1－アダマンチルカルボニルオキシメチル、1－（1－アダマンチルカルボニルオキシ）エチル、シクロヘキシル（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）メチル、（1R，2S，5R）－（1）－メンチルオキシカルボニルオキシメチル、（1S，2R，5S）－（d）－メンチルオキシカルボニルオキシメチル、1－〔（シクロヘキシルエトキシ）カルボニルオキシ〕エチル、2－アダマンチルオキシカルボニルオキシメチル、1－（2－フェニル－1－エチルオキシカルボニルオキシ）エチル、1－（4－メチルフェノキシカルボニルオキシ）エチル、1－（2－メチルフェノキシカルボニルオキシ）エチル、1－（2－エチルフェノキシカルボニルオキシ）エチル、1－〔2－（2－プロピル）フェノキシカルボニルオキシ〕エチル、1－（2，4－ジメチルフェノキシカルボニルオキシ）エチル、1－（2，5－ジメチルフェノキシカルボニルオキシ）エチル、1－（3，5－ジメチルフェノキシカルボニルオキシ）エチル、1－（2，3，5－トリメチルフェノキシカルボニルオキシ）エチル、1－（2，6－ジメチルフェノキシカルボニルオキシ）メチル、2－メチル－1－（フェノキシカルボニルオキシ）－1－プロピル、1－（2－メトキシフェノキシカルボニルオキシ）エチル、1－（1－ナフトキシカルボニルオキシ）エチル、（インダン－5－イル）オキシカルボニルオキシメチル、1－〔（インダン－5－イル）オキシカルボニルオキシ〕エチル、1－〔（インダン－5－イル）オキシカルボニルオキシ〕－1－プロピルである。

また、上記のエステル残基が芳香環上に置換基を有してもよい2－インダニルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、芳香環上に置換基を有してもよい5－インダニルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、芳香環上に置換基を有してもよい3－フタリジル基、芳香環上に置換基を有してもよい2－（3－フタリジリデン）エチル基であるときの置換基の例としては、低級アルキル基、ハロゲン

原子、ニトロ基、シアノ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ基、水酸基、アミノ基、N-低級アルキルアミノ基、ホルミル基、低級アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ホルミルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、カルバモイル基、N-低級アルキルカルバモイル基、N, N-ジ低級アルキルアミノカルボニル基、アミノスルホニル基、(N-低級アルキルアミノ)スルホニル基、(N, N-ジ低級アルキルアミノ)スルホニル基、(N-低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(N, N-ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、アリール基からなる群から選択される基が挙げられ、好ましくは低級アルコキシ基、水酸基、ホルミルアミノ基、カルバモイル基である。

基-CO<sub>2</sub>Rはカルボン酸アニオンの塩を表す。このような塩としては、製薬学的に許容される塩が挙げられ、例えば、無機塩や有機塩が挙げられる。すなわち、Rは製薬学的に許容される塩を形成するカチオン、例えば、無機塩および有機塩を形成するカチオン、であることができる。このような無機塩および有機塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムのような金属との無機塩、およびアンモニウム塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンのような有機塩基との塩が挙げられ、好ましくはナトリウム塩またはカリウム塩である。

R'が表すフェニル基の一または二以上の水素原子は置換されていてもよく、その置換基の具体例としては、塩素原子、臭素原子、フッ素原子等のハロゲン原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基等の直鎖アルキル基、イソプロピル基、t-ブチル基等の分岐鎖アルキル基、メトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基等の低級アルコキシ基、N, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基等のN, N-ジ低級アルキルアミノ基、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基等の3-7員の環状アルキルアミノ基等が挙げられ、特に好ましい置換基は、低級アルコキシ基、N, N-ジ低級アルキルアミノ基、または3-7員の環状アルキルアミノ基である。

R'は、好ましくは、低級アルキル基（好ましくは二個の同一または異なっている低級アルキル基）、低級アルコキシ基、または基-NR'R'（R'およびR

'は、前記で定義した内容と同義である。)で置換されていてもよいフェニル基を表す。

R'が表す置換フェニル基の好ましい例としては、2-クロロフェニル基、2-メチルフェニル基、3,4-ジメチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、4-イソプロピルオキシフェニル基、4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル基、4-(N,N-ジエチルアミノ)フェニル基等が挙げられ、さらに好ましくは4-メトキシフェニル基、4-イソプロピルオキシフェニル基、4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル基、および4-(N,N-ジエチルアミノ)フェニル基である。

R'の好ましい例としては、2-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、4-イソプロピルオキシフェニル基、4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル基、4-(N,N-ジエチルアミノ)フェニル基等が挙げられ、さらに好ましくは4-メトキシフェニル基、4-イソプロピルオキシフェニル基、4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル基、および4-(N,N-ジエチルアミノ)フェニル基である。

本発明による製造法の好ましい態様においては、

(1) Rが、水素原子、生体内で加水分解され得る基、または製薬学的に許容される塩を形成するカチオンを表し、

Xが、臭素原子またはヨウ素原子を表し、

R'が、水素原子または水酸基の保護基を表し、

R'が、n-ブチル基またはフェニル基を表し、

R'が、カルボキシル基の保護基または生体内で加水分解され得る基を表し、

R'が、所望により置換されていてもよい低級アルキル基、または環上の一以上の水素原子が同一または異なって、ハロゲン原子、所望により置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、-NR'R' (R'およびR'は同一または異なって低級アルキル基を表すか、あるいはR'およびR'が一緒になって-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-基 (nは2~6の整数)を示す。)で表される基からなる群から選択される基で置換されていてもよいフェニル基を表すことを特徴とする製造法、

(2) Rが、水素原子、生体内で加水分解され得る基、または製薬学的に許容さ

れる塩を形成するカチオンを表し、

Xが、臭素原子またはヨウ素原子を表し、

R<sup>1</sup>が、水素原子または水酸基の保護基を表し、

R<sup>1</sup>が、所望により置換されていてもよい低級アルキル基、または所望により置換されていてもよいアリール基を表し、

R<sup>1</sup>が、カルボキシ基の保護基または生体内で加水分解され得る基を表し、

R<sup>4</sup>が、低級アルコキシ基または-NR<sup>1</sup>R<sup>1</sup>（R<sup>1</sup>およびR<sup>1</sup>は前記で定義した内容と同義である。）で表される基からなる群から選択される基で置換されていてもよいフェニル基を表すことを特徴とする製造法、

（3）Rが、水素原子、生体内で加水分解され得る基、または製薬学的に許容される塩を形成するカチオンを表し、

Xが、臭素原子またはヨウ素原子を表し、

R<sup>1</sup>が、水素原子または水酸基の保護基を表し、

R<sup>1</sup>が、所望により置換されていてもよい低級アルキル基、または所望により置換されていてもよいアリール基を表し、

R<sup>1</sup>が、カルボキシ基の保護基または生体内で加水分解され得る基を表し、

R<sup>4</sup>が、置換された低級アルキル基、または環上の一以上の水素原子が同一または異なって、ハロゲン原子、所望により置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、-NR<sup>1</sup>R<sup>1</sup>（R<sup>1</sup>およびR<sup>1</sup>は同一または異なってもよく、低級アルキル基を表すか、あるいはR<sup>1</sup>およびR<sup>1</sup>が一緒になって-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-基（nは2～6の整数）を示す。）で表される基からなる群から選択される基で置換されていてもよいフェニル基を表すことを特徴とする製造法が挙げられる。

式（I）の化合物の好ましい具体例としては、

2-ヨード-7-メチルチオイミダゾ [5, 1-b] チアゾール、および

2-ブロモ-7-メチルチオイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

が挙げられる。

式（II）の化合物の好ましい具体例としては、

（3S, 4R）-1-[アリルオキシカルボニル（トリフェニルホスホラニリデン）メチル]-4-[(1R)-1-(ベンゾイルオキシカルボニル)エチ

ル] - 3 - [(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] アゼチジン-2-オン、  
が挙げられる。

式 (I I a) の化合物の好ましい具体例としては、

(3S, 4R) - 1 - [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] - 3 - [(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1R) - 1 - (4-メトキシベンゾイルオキシカルボニル) エチル] アゼチジン-2-オン、および

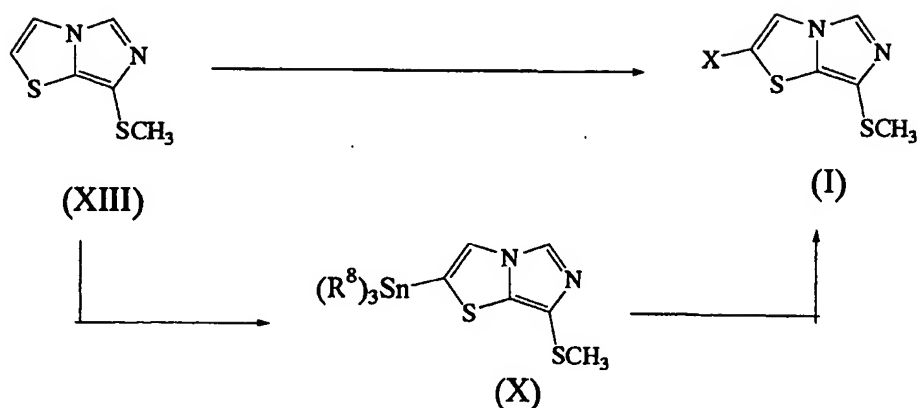
(3S, 4R) - 1 - [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] - 3 - [(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1R) - 1 - (4-ジメチルアミノベンゾイルオキシカルボニル) エチル] アゼチジン-2-オン  
が挙げられる。

式 (I I I) の化合物の好ましい具体例としては、

(3S, 4R) - 3 - [(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1R) - 1 - メチル-2- (7-メチルチオイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル) - 2-オキソエチル] - 1 - [4-ニトロベンジルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] アゼチジン-2-オン、および

(3S, 4R) - 1 - [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] - 3 - [(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1R) - 1 - メチル-2- (7-メチルチオイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル) - 2-オキソエチル] アゼチジン-2-オン  
が挙げられる。

式 (I) の化合物は、以下の方法で合成することができる。



[上記式中、R'およびXは前記で定義した内容と同義である。]

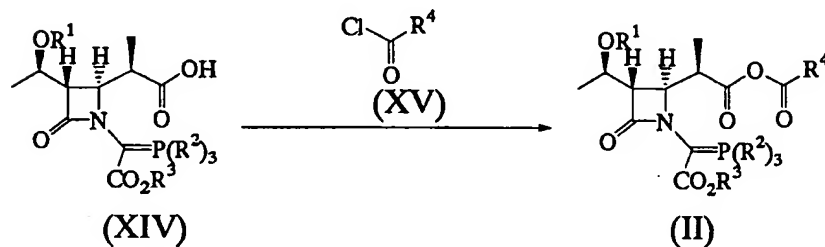
式 (X I I I) で示される化合物 (W O O O / 0 6 5 8 1 号に記載) を、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、トルエン、ベンゼン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の不活性な溶媒に溶解して、 $-100^{\circ}\text{C}$  から  $+50^{\circ}\text{C}$  において、*n*-ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド、ナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド等の塩基で処理した後、臭素、ヨウ素、1, 2-ジブロモエタン、1, 2-ジブromoテトラフルオロエタン、1, 1, 2, 2-テトラブロモエタン、*N*-ブromoコハク酸イミド、*N*-ヨードコハク酸イミド、2-ブromoチアゾール等のハロゲン化剤を加えて、さらに10分から24時間反応させて通常の後処理にかけることにより、式 (I) の化合物を得ることができる。

また、式 (X) の化合物 (W O O O / 0 6 5 8 1 号に記載) を、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、トルエン、ベンゼン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の不活性な溶媒に溶解して、 $-100^{\circ}\text{C}$  から  $+50^{\circ}\text{C}$  において、*n*-ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド、ナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド等の塩基で処理した後、臭素、ヨウ素、1, 2-ジブロモエタン、1, 2-ジブromoテトラフルオロエタン、1, 1, 2, 2-テトラブロモエタン、*N*-ブromoコハク酸イミド、*N*-ヨードコハク酸イミド、2-ブromoチアゾール等のハロゲン化剤を加えて、さらに10分から24時間反応させて通常の後処理にかけることにより、式 (I) の化合物を得ることができる。



このようにして得られた式 (I) の化合物は、沈殿化、結晶化あるいは、セファデックス等を用いるゲル濾過、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等を用いることにより、単離、精製することができる。

式 (II) の化合物は、以下の方法で合成することができる。



[上記式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は前記で定義した内容と同義である。]

式 (XIV) の化合物 (WO 98/32760号に記載) に対して、市販または対応するカルボン酸よりチオニルクロリド、シュウ酸クロリド等で容易に調製可能な式 (XV) の化合物を、1当量または過剰量用いて、1当量または過剰量の塩基存在下、不活性溶媒中、 $-20^\circ\text{C}$ から還流温度において、10分から24時間反応させた後、通常の分液精製により式 (II) の化合物を得ることができる。

式 (XV) の化合物の例として、ピバロイルクロリド、クロロピバロイルクロリド、ベンゾイルクロリド、2-メチルベンゾイルクロリド、3,4-ジクロロベンゾイルクロリド、2-クロロベンゾイルクロリド、2-メトキシベンゾイルクロリド、2-エトキシベンゾイルクロリド、4-メトキシベンゾイルクロリド、4-イソプロピルオキシベンゾイルクロリド、4-ジメチルアミノベンゾイルクロリド、4-ジエチルアミノベンゾイルクロリド等が挙げられる。

また、対応するカルボン酸の例として、ピバリン酸、クロロピバリン酸、安息香酸、2-メチル安息香酸、3,4-ジクロロ安息香酸、2-クロロ安息香酸、2-メトキシ安息香酸、2-エトキシ安息香酸、4-メトキシ安息香酸、4-イソプロピルオキシ安息香酸、4-ジメチルアミノ安息香酸、4-ジエチルアミノ安息香酸等が挙げられる。

この反応に於ける塩基の例としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ[2,2,2]ウンデセン、ピリジン、4-ジメチル

アミノピリジン、2, 6-ルチジン等が挙げられる。

反応に利用可能な不活性溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、トルエン、ベンゼン等の単独または混合溶媒が挙げられる。

このようにして得られた式 (I I) の化合物は、必要ならば沈殿化、結晶化あるいは、セファデックス等を用いるゲル濾過、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等を用いて、単離、精製することができる。

式 (I I I) の化合物はグリニア試薬で処理した式 (I) の化合物を式 (I I) の化合物とを反応させることにより得ることができる。式 (I I I) の化合物を得る工程において、式 (I) の化合物は、式 (I I) の化合物に対して 1. 0 当量または過剰量用いられる。

式 (I) の化合物と式 (I I) の化合物との反応は下記のようにして実施できる。

式 (I) の化合物を、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の不活性な溶媒に溶解または懸濁させて、 $-100^{\circ}\text{C}$  から  $+70^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $-80^{\circ}\text{C}$  から  $-20^{\circ}\text{C}$  でアルキルマグネシウムクロリド、アルキルマグネシウムブロミド、アルキルマグネシウムヨーダイド、アリールマグネシウムブロミド等、好ましくは、メチルマグネシウムヨーダイド、エチルマグネシウムブロミド等のグリニア試薬を加えて 10 分から 24 時間攪拌した後、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の不活性溶媒に溶解した式 (I I) の化合物を加えるか、あるいは、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の不活性溶媒に溶解した式 (I I) の化合物に、式 (I) の化合物をアルキルマグネシウムクロリド、アルキルマグネシウムブロミド、アルキルマグネシウムヨーダイド、アリールマグネシウムブロミド等、好ましくは、メチルマグネシウムヨーダイド、エチルマグネシウムブロミド

等のグリニア試薬で処理した溶液または懸濁液を加えて、さらに $-100^{\circ}\text{C}$ から $+70^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $-80^{\circ}\text{C}$ から $0^{\circ}\text{C}$ において10分から24時間反応させ、通常の後処理にかけることにより、式(III)の化合物を得ることができる。

得られた式(III)の化合物は、必要ならば沈殿化、結晶化あるいは、セファデックス等を用いるゲル濾過、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等を用いて精製して次工程に用いてもよい。

次いで式(III)の化合物は、通常のカルバベネム環を形成する工程、また必要であれば保護基を除去する工程、生体内で加水分解され得るエステル残基を導入する工程、および／または基 $-\text{CO}_2\text{R}$ において製薬学的に許容される塩を形成させる工程を実施することにより式(IV)の化合物へ変換することができる。

カルバベネム環を形成する工程は、当該分野で周知のウィッティヒ環化条件、すなわち、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の不活性溶媒に溶解した式(III)で示される化合物を、必要ならば触媒量の添加剤（好ましくはヒドロキノン）を加え、室温から還流温度で10分から24時間反応させることにより実施することができる。

保護基を除去する工程は、保護基 $\text{R}'$ および $\text{R}''$ をその保護基の種類により、上記閉環反応を行う前あるいは閉環反応を行った後に、一段階あるいは複数段階で脱保護反応を行うことからなる。

この際、保護基 $\text{R}'$ および $\text{R}''$ の除去のための脱保護反応は、用いた保護基の種類によって異なるが、一般にこの分野の技術で知られている通常の方法に従って行うことができる。

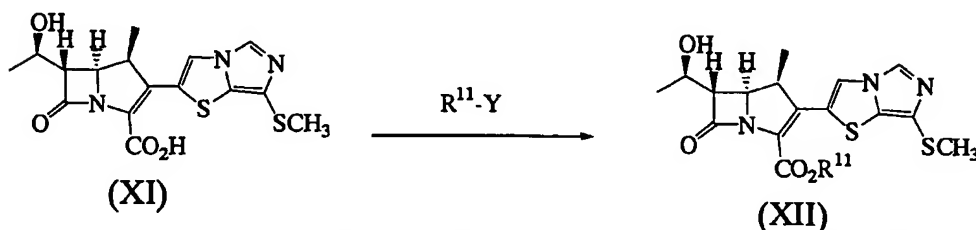
酸性条件下でいずれかまたは、全部が脱保護できる場合は、塩酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸、クエン酸等の有機酸、または、塩化アルミニウム等のルイス酸等を用いる。

また、還元条件下で除去される場合には、各種の触媒による接触還元、または亜鉛、鉄等の金属還元剤を用いることができる。

また、 $\text{R}'$ がシリル系保護基（例えば、 $\text{t}$ -ブチルジメチルシリル基、トリメチルシリル基または、トリエチルシリル基等）の場合は、フッ素イオン試薬（例えば、テトラブチルアンモニウムフルオリド等）を用いることにより、さらには、

R<sup>1</sup>がアリルオキシカルボニル基、R<sup>1</sup>がアリル基の場合は、種々のパラジウム錯体（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）等）を用いることにより、容易に除去することができる。

R<sup>1</sup>が生体内で加水分解され得るエステル残基である式（I V）の化合物を製造する場合には、以下の工程に従って製造してもよい。



[上記式中、R<sup>11</sup>はC<sub>1-10</sub>アルキル基、アリールカルボニルオキシ低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ低級アルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、低級アルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、低級シクロアルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、低級シクロアルキル低級アルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、ジシクロヘキシルメチルカルボニルオキシ低級アルキル基、アダマンタンカルボニルオキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、低級シクロアルキルオキシカルボニルオキシ（低級シクロアルキル）メチル基、低級シクロアルキル低級アルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、アダマンチルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、芳香環上に置換基を有してもよい2-インダニルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、アリールオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、芳香環上に置換基を有してもよい5-インダニルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、2-オキソ-5-低級アルキル-1,3-ジオキサレン-4-イルメチル基、芳香環上に置換基を有してもよい3-フタリジル基、芳香環上に置換基を有してもよい2-（3-フタリジリデン）エチル基を表し、YはCl、Br、I、-OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OSO<sub>2</sub>PhCH<sub>3</sub>を表す。]

すなわち、式（X I）で示される化合物に対して1当量または過剰量の塩基存在下、1当量または過剰量のR<sup>11</sup>-Yを、不活性溶媒中、-70～+50℃（好ま

しくは $-30 \sim +20^{\circ}\text{C}$ )において、10分から24時間反応させることにより式(XII)で示される化合物を得ることができる。

この反応に於ける塩基の例としては、有機塩基としてジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ[2, 2, 2]ウンデセン、2, 6-ルチジン等、無機塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等が挙げられる。

また $R''-Y$ としては、例えば、ベンゾイルオキシメチルヨーダイド、1-(ベンゾイルオキシ)エチルヨーダイド、1-(2-メチルベンゾイルオキシ)エチルヨーダイド、4-tert-ブチルベンゾイルオキシメチルヨーダイド、2, 4, 6-トリメチルベンゾイルオキシメチルヨーダイド、4-(N, N-ジ-n-プロピルアミノスルホニル)ベンゾイルオキシメチルヨーダイド、1-[4-(N, N-ジ-n-プロピルアミノスルホニル)ベンゾイルオキシ]エチルヨーダイド、2-ナフチルカルボニルオキシメチルヨーダイド、1-アダマンチルカルボニルオキシメチルヨーダイド、1-(1-アダマンチルカルボニルオキシ)エチルヨーダイド、シクロヘキシル(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)メチルヨーダイド、(1R, 2S, 5R)-(1)-メンチルオキシカルボニルオキシメチルヨーダイド、(1S, 2R, 5S)-(d)-メンチルオキシカルボニルオキシメチルヨーダイド、1-[(シクロヘキシルエトキシ)カルボニルオキシ]エチルヨーダイド、2-アダマンチルオキシカルボニルオキシメチルヨーダイド、1-(2-フェニル-1-エチルオキシカルボニルオキシ)エチルヨーダイド、1-(4-メチルフェノキシカルボニルオキシ)エチルヨーダイド、1-(2-メチルフェノキシカルボニルオキシ)エチルヨーダイド、1-(2-エチルフェノキシカルボニルオキシ)エチルヨーダイド、1-[2-(2-プロピル)フェノキシカルボニルオキシ]エチルヨーダイド、1-(2, 4-ジメチルフェノキシカルボニルオキシ)エチルヨーダイド、1-(2, 5-ジメチルフェノキシカルボニルオキシ)エチルヨーダイド、1-(3, 5-ジメチルフェノキシカルボニルオキシ)エチルヨーダイド、1-(2, 3, 5-トリメチルフェノキシカルボニルオキシ)エチルヨーダイド、1-(2, 6-ジメチルフェノキシカルボニルオキシ)メチルヨーダイド、2-メチル-1-(フェノキシカルボニルオキシ)

シ) -1-プロピルヨーダイド、1-(2-メトキシフェノキシカルボニルオキシ)エチルヨーダイド、1-(1-ナフトキシカルボニルオキシ)エチルヨーダイド、(インダン-5-イル)オキシカルボニルオキシメチルヨーダイド、1-[ (インダン-5-イル)オキシカルボニルオキシ]エチルヨーダイド、1-[ (インダン-5-イル)オキシカルボニルオキシ]-1-プロピルヨーダイド等が挙げられる。

反応に利用可能な不活性溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N, N-ジエチルホルムアミド、N, N-ジエチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、N, N-ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、アセトニトリル、アセトン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、アニソール、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、トルエン、ベンゼン、ヘキサメチルホスホリクトリアミド、メタノール、エタノール等の単独または混合溶媒が挙げられる。

このようにして得られた式(XII)で示される化合物は、沈殿化、結晶化あるいは、セファデックス等を用いるゲル濾過、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等を用いることにより、単離、精製することができる。

基-CO<sub>2</sub>Rにおいて製薬学的に許容される塩を形成させる工程は、慣用方法に従って実施できる。例えば、ナトリウム塩あるいはカリウム塩を調製する場合には、式(XII)で示される化合物を水に懸濁させ、氷冷下、1.0当量の炭酸水素ナトリウム、あるいは炭酸水素カリウムの水溶液を加えて攪拌した後、そのまま凍結乾燥するかアセトニトリル、アセトン等の有機溶媒を用いて沈殿化または結晶化することにより実施できる。

## 実施例

本発明を下記例により説明するが、本発明は下記例に限定されるものではない。

### [実施例1] 2-ヨード-7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-(トリ-*n*-ブチルスタニル)-7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール0.23gのテトラヒドロフラン2.5ml溶液を-50℃に冷却し、